

# Hedef Koronavirüs Aşısı!

## Bütün Varyantlara Karşı Tek Bir Aşı Mümkün mü?

*Acaba tek bir aşı insanları, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – Akut Solunum Yolu Sendromu), MERS (Middle East Respiratory Syndrome – Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu), COVID-19 (COrona-VIRUS-Disease – Koronavirüs Hastalığı) ve diğer bütün koronavirüs bağlantılı hastalıklara karşı sonsuza dek koruyabilir mi?*

Yazar: James Hablin, THE ATLANTIC, 26 Nisan 2021

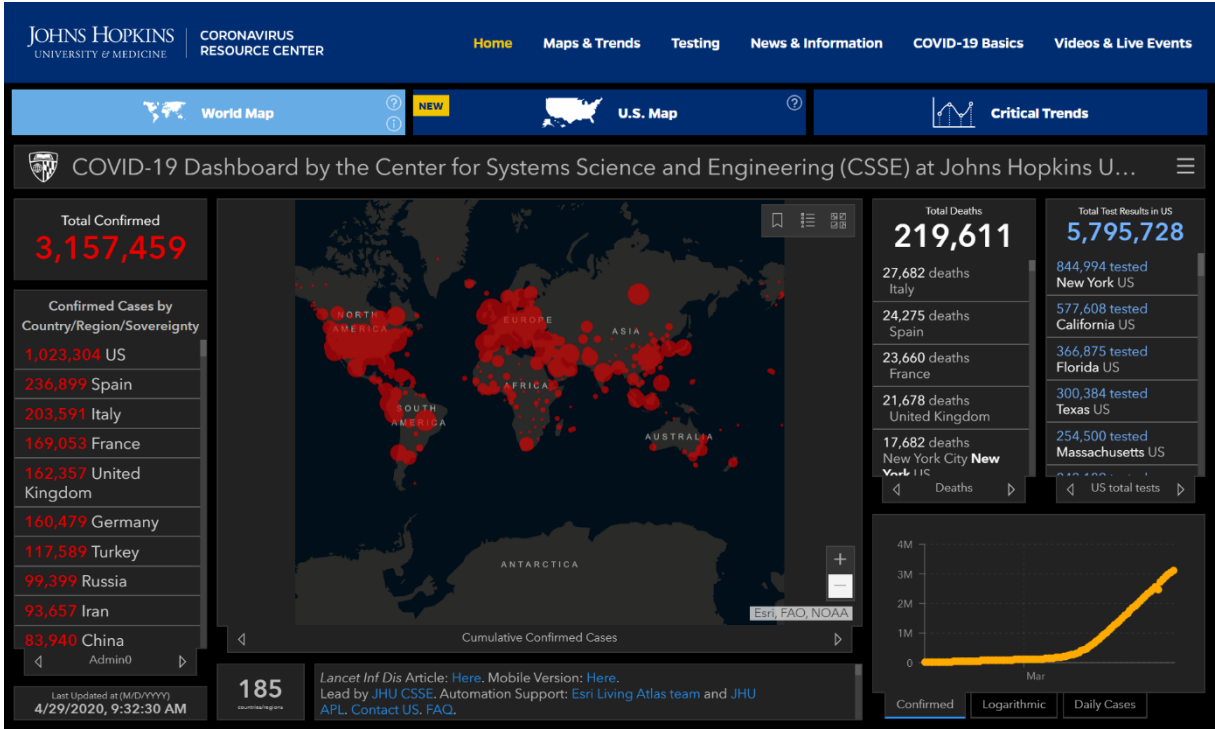
Çeviren: Ercan Caner, Sun Savunma Net, 29 Nisan 2021



*İllüstrasyon (Alt zemin) GETTY/Adam Maida/ THE ATLANTIC*

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı salgını, küresel olarak en kötü durumda ve uzmanlar yeni varyantların rolü alanında çalışmaya ve öğrenmeye devam ediyorlar. Bazı bilim insanlarının karanlık günlerin geride kaldığını düşündüğü bölgelerde, felaket seviyesinde yeni vaka patlamaları görülmektedir. Hastanelerin artık oksijen sıkıntısı yaşadıkları ve COVID-19 vakalarında orantısız biçimde artışların yaşandığı Hindistan'da yetkililer, SARS-CoV-2 virüsünün, B.1.167 adı verilen ikili mutant versiyonu konusunda oldukça endişeliler. Her gün 2,500'den fazla insanın hayatını kaybettiği Brezilya'da hükümet, halkı P.1 gibi varyantların korkusuyla hamile kalmaması yönünde uyarıyor. Ve bu tür varyantlar, mutasyonlar mutasyonların üzerine bindikçe virüsün birçok yeni varyantlarının ortaya çıkmasına neden oluyor.

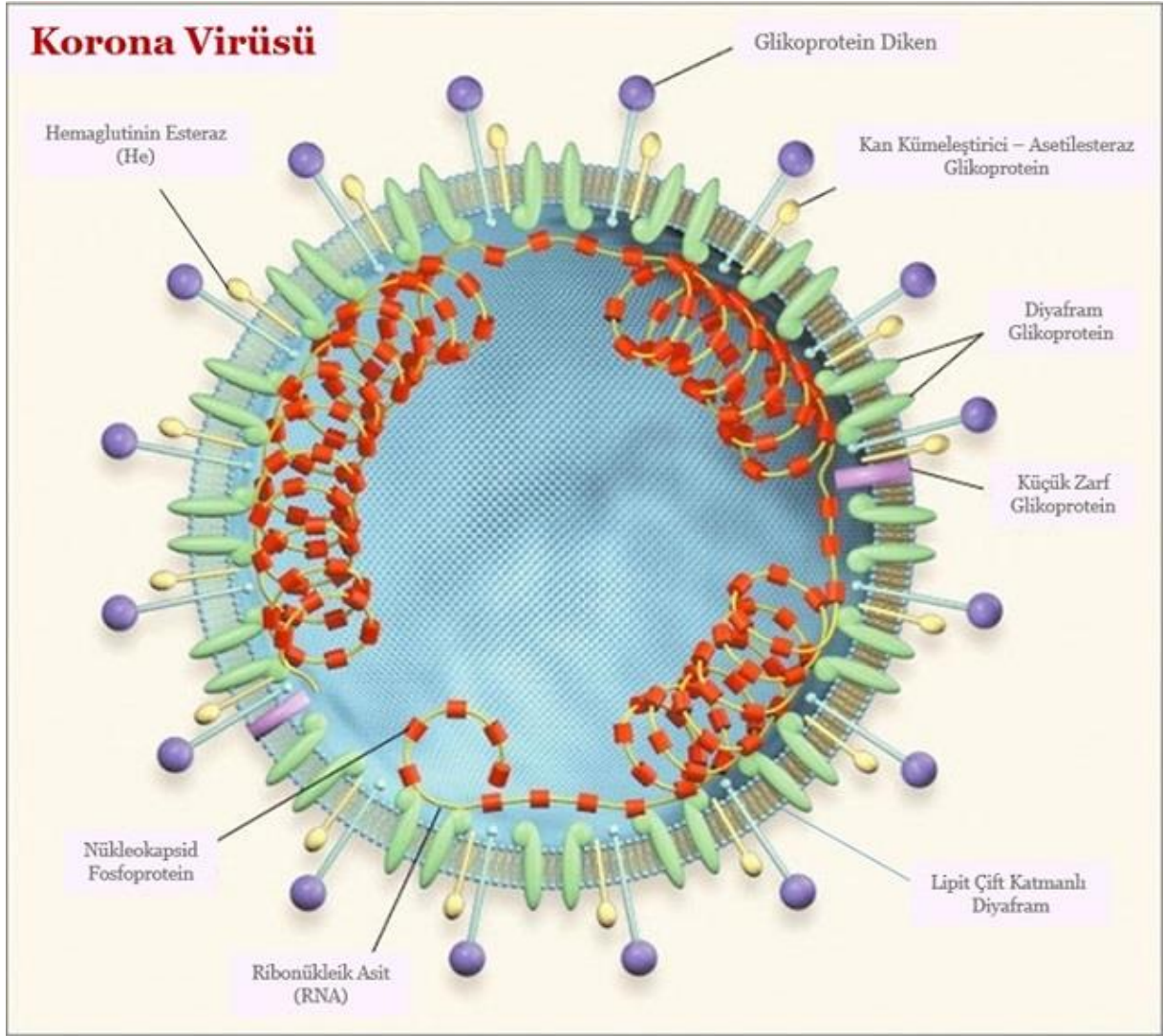
Bu viral evrimin potansiyel yansımaları oldukça derindir. Geçtiğimiz ay Birleşik Devletler Hastalıkları Önleme Merkezi, ortaya çıkan riskleri önceliklendirme maksadıyla üç aşamalı bir sistem içeren bir talimat yayınlamıştır. Henüz geniş bir şekilde yayılmayan ve ilgi konusu olan bir varyant özellikle tehlikeli bir türdür. Yayılması durumunda “**endişe kaynağı**” varyant statüsüne çıkacaktır. Birleşik Devletlerde halen beş adet “endişe kaynağı” varyant (B.1.1.7, B.1.135, P.1, B.1.429) yayılmasını sürdürmektedir. Son olarak, bu kategorinin de üstünde en tehlikeli olan “**yüksek sonuçlu varyantlar**” bulunmaktadır. Bu kategoride yer alan varyantlar COVID-19 testlerinde yakalanamayabilir, tedavilere yanıt vermeyebilir ve hatta mevcut aşılarından dahi kaçabilirler. Bildiğimiz kadarıyla şimdilik dünyada bu tür varyantlar bulunmamaktadır.



*Salgının başlamasıyla birlikte birçok kuruluş ve organizasyon salgınla ilgili güncel verileri paylaşmaktadır. Yukarıdaki tablo John Hopkins Üniversitesi tarafından yayınlanan 29 Nisan 2020 tarihine ait verilerdir.*

Virüs dünya genelinde hızla yayılmaya devam ederken, geldiğimiz noktada haftada 5 milyon yeni bulaş vakası görülmektedir ve virüsün daha da mutasyona uğraması kaçınılmazdır. Bu duruma önceden müdahale edebilmek maksadıyla Beyaz Ev, bu ayın başlarında viral genomların izlenmesi için 1,7 milyar dolar tutarında bir yatırım yapıldığını açıklamıştır. Mutasyonlar ve varyantlar ortaya çıktıkça haritasını çıkarmak suretiyle; belki de en kötü etkilerinden kurtulmanın mümkün olabileceği düşünülmektedir. Her bir varyant için karşı tedbirleri tasarlama aynı zamanda ufku gözetlemek gibidir: Bir varyantın tam kapasitesini anlayana kadar geçecek sürede, onu kontrol altına almak çoktan imkânsız hale gelebilir. Bu arada, çok daha problemliler başka bir varyant da hızla yayılıyor olabilir.

Her bir varyantın izlenmesi ve reaksiyon gösterilmesi o kadar büyük bir zorluktur ki bazı uzmanlar bu nedenle, daha bütüncül bir yaklaşımın gecikmeksizin uygulanması gerektiğine inanmaktadır. Dr. Anthony Fauci geçen hafta bana “Her yeni problemlı varyant ile birebir uğraşmaktan ziyade, mevcut bütün imkân ve kabiliyetlerimizi kullanarak, üniversal bir SARS-CoV-2 aşısı peşinde koşmanın çok daha mantıklı görüldüğünü” söylemiştir. Bunun anlamı; virüs ne kadar değişirse değişsin koruma sağlayan ve en azından ortaya çıkabilecek bütün yeni varyantlara karşı kısmi de olsa koruma sağlayabilen bir aşıdır. Dr. Fauci’ye göre böyle bir aşının bulunamaması; virüsü tamamen yok etmek yerine, sürekli yeni varyantların peşinden koşulması anlamına gelmektedir.



Düzinelerce araştırma ekibi uzun bir süreden beri bu zorlu problemle uğraşmaktadır ve bugün gelinen seviyede bu problemin üstesinden gelebilecek durumdadırlar. Dr. Fauci’ye göre bu ancak sadece bir başlangıç olabilir. Üniversal bir SARS-CoV-2 aşısı bu yolda atılacak ilk adımdır. Atılacak ikinci adım ise; bizi sadece SARS-CoV-2 virüsünden değil, ortaya çıkmaları kaçınılmaz olan bütün yeni ve farklı varyantlara karşı koruyacak



olan üniversal bir koronavirüs aşısı üretmektir. Böyle bir aşı için yapılan yarışta kazanmak, bu neslin en büyük başarılarından bir tanesi olacaktır.

Ana problem hücrelerimizin koronavirüsü bir dost olarak görmesidir. Her bir viral parçacık; her ne kadar asa veya dondurma külahlarına daha çok benziyor olsalar da diken (spike) proteinleri adı verilen proteinlerle kaplanmıştır. Her bir viral parçacığın ucu, aldatıcı bir şekilde normal bir insan sinyal molekülü gibi görüldüğünden, sağlıklı bir hücre bu uca her zaman yaptığı gibi tutunmaktadır. Bu ise, ne yazık ki hücrenin yaptığı son hata olmaktadır. Sonrasında virüsün dikeninin uç kısmı çatlamakta ve hücrenin yüzeyinden içeri girerek RNA'sını enjekte etmektedir. Artık, sonunda patlayarak hücreyi öldüren, kendisinin milyonlarca kopyasını yapmak üzere hücreyi kullanabilir.



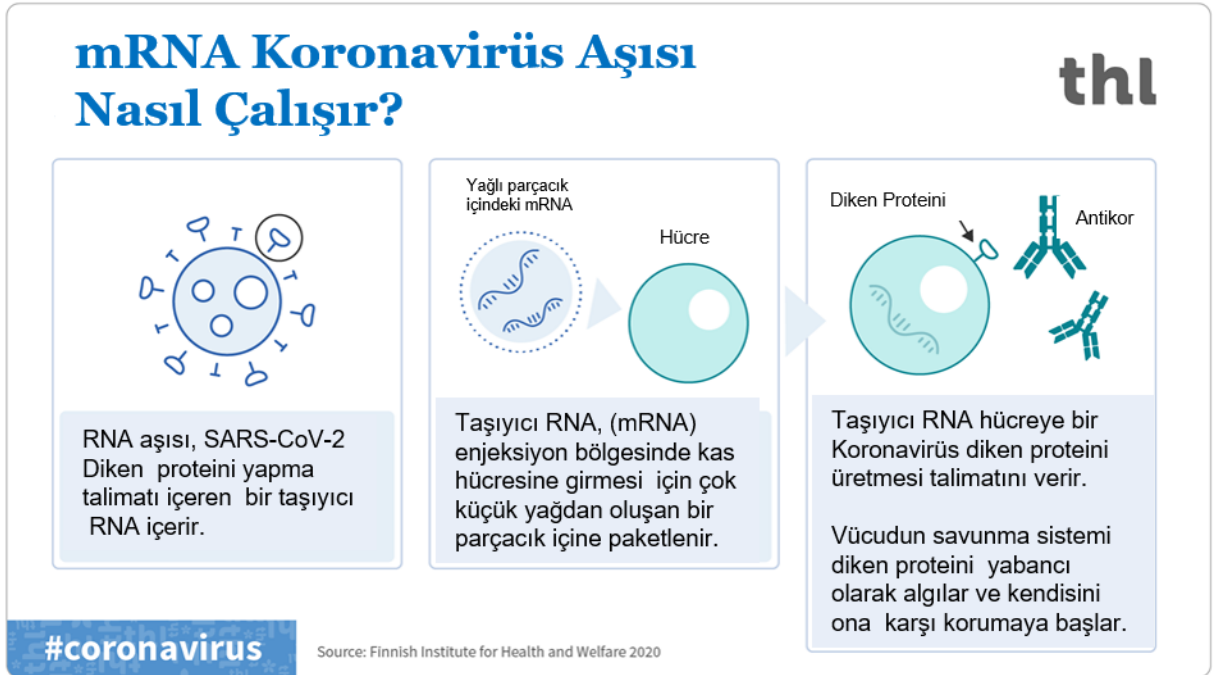
*SARS-CoV-2 virüsü diken proteininin uç ve dal kısımları. Kaynak: QPS*

SARS-CoV-2 virüsünün dünyayı dizlerinin üzerine çöktürmesi ve bütün yeni mutasyonlarının neden olabileceği felaketler, sadece bir adet mikroskobik proteinle başlamaktadır. Virüsün dikenini her ne kadar oldukça hilekâr olsa da aşılardan kolay ve mükemmel bir hedeftir. Mevcut aşılardan bağışıklık sistemine, bağlanabilmeleri ve hücrelerimizi imha etmelerini engellemeleri için diken proteinini tanıtmaktadır.

Ancak her bir varyanttaki dikenler az da olsa farklılıklar göstermektedir. California Teknoloji Enstitüsünden biyomühendislik profesörü Pamela Bjorkman; mevcut

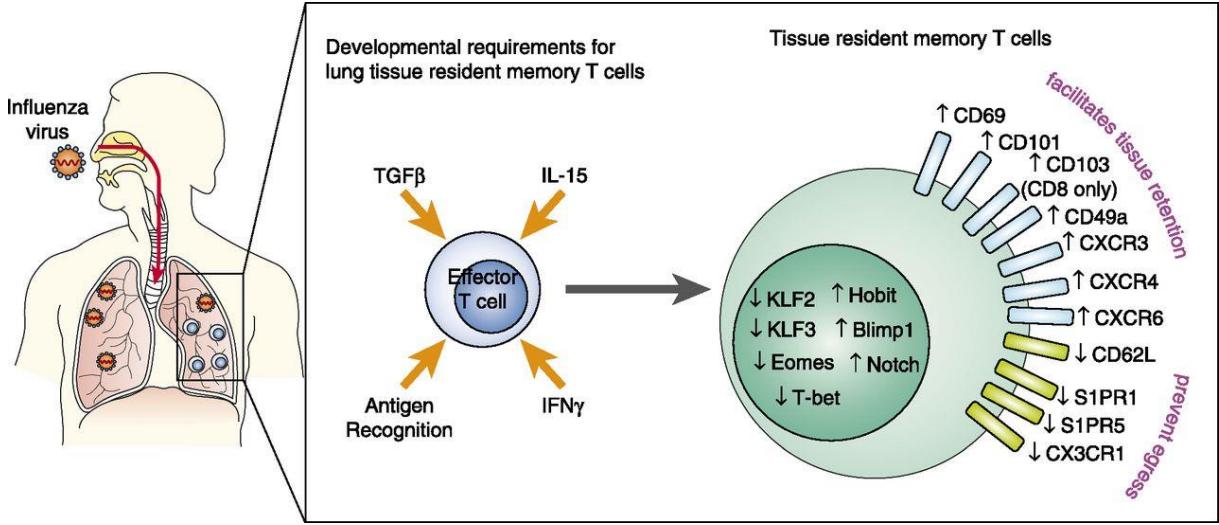
aşıların, Çin'in Wuhan eyaletinde bulunan orijinal türün genetik kodlarına dayanılarak üretildiğini açıklamaktadır. Wuhan eyaletinde ortaya çıkan bu orijinal tür artık dolaşımda değildir ve bu nedenle de mevcut aşular birçoğumuzun karşılaşılabileceği varyantlar için o kadar da mükemmel çözümler değildir. Bjorkman, gelinen noktada diken proteinindeki değişikliklerin, henüz ilk nesil aşulari etkisiz kılacak kadar dramatik seviyede olmadığını, fakat virüs mutasyon geçirmeye devam ettikçe, ilk nesil aşuların bir gün mutlaka etkisiz hale geleceğini ifade etmektedir.

O halde zorluk; bu tür değişikliklere hazırlıklı, bağışıklık sistemine henüz ortaya çıkmamış varyantları dahi tanıtan ve savaşmayı öğreten bir aşının üretilmesidir. Bu yolda atılacak önemli ve güçlü bir adım, diken proteininin diğerleri kadar hızlı evrimleşmeyen bir kısmını hedef almak olabilir. Austin Texas Üniversitesi Jason McLellan laboratuvarı çalışmalarını; SARS-CoV-2 diken proteinin, uç kısmı kadar hızlı evrim geçirmeyen dal kısmı üzerine odaklanmıştır. Teorik olarak bağışıklık sistemine; birbirine benzer dal kısmını paylaşmayı sürdürdükleri sürece, virüsün bu kısmını tanıtan bir aşı, aynı anda virüsün mevcut bütün varyantlarına karşı korumayı başlatacaktır. Pratikte ise virüs dikeninin dal kısmına karşı geliştirilen antikoların, proteinin yapısı içinde gizlenmesi durumunda, hedeflerini tanımak ve bağlanmakta zorluk çekebilecek olmalarıdır.



Bjorkman'ın laboratuvarı ise bağışıklık sistemini kesinlikle harekete geçirebilecek, insan hücrelerine bağlanan virüs dikeninin birkaç farklı versiyonlarını taşıyan farklı bir aşı çözümü üzerinde çalışmaktadır. Virüs dikeninin farklı versiyonları küçük sentetik iskeletler üzerine dizilerek "mozaik nanopartiküller" oluşturulabilir. Bjorkman'ın ekibi geçtiğimiz yıl çok türlü bir aşının prototipini farelere enjekte ettiklerinde, mozaik içinde bulunan bütün virüs diken türlerine karşı antikolar ürettiğini ortaya çıkarmıştır.

Bağlantılı bir yaklaşım da tıpkı Pfizer ve Moderna aşlarının yaptığı gibi işe mRNA ile başlamaktır. Fakat sadece bir tür için kod yerine mRNA'ya, tehlikeli varyantlarda görülen yaygın mutasyonlar dâhil, birçok farklı diken protein bağlama kodları yüklenmesidir. North Carolina Üniversitesinden David Martinez ve arkadaşları geçtiğimiz günlerde; farklı koronavirüslerden mRNA'ların bir mRNA aşısındaki dikenlere tutturulduğu umut vaat eden fare deneyleriyle ilgili sonuçları açıklamışlardır. Farelere uygulanan hibrit aşının, ABD'de yaygın olarak görülen bir ana varyant dâhil olmak üzere, birçok diken proteinlerine karşı etkin bir şekilde antikorlar ürettiği görülmüştür.

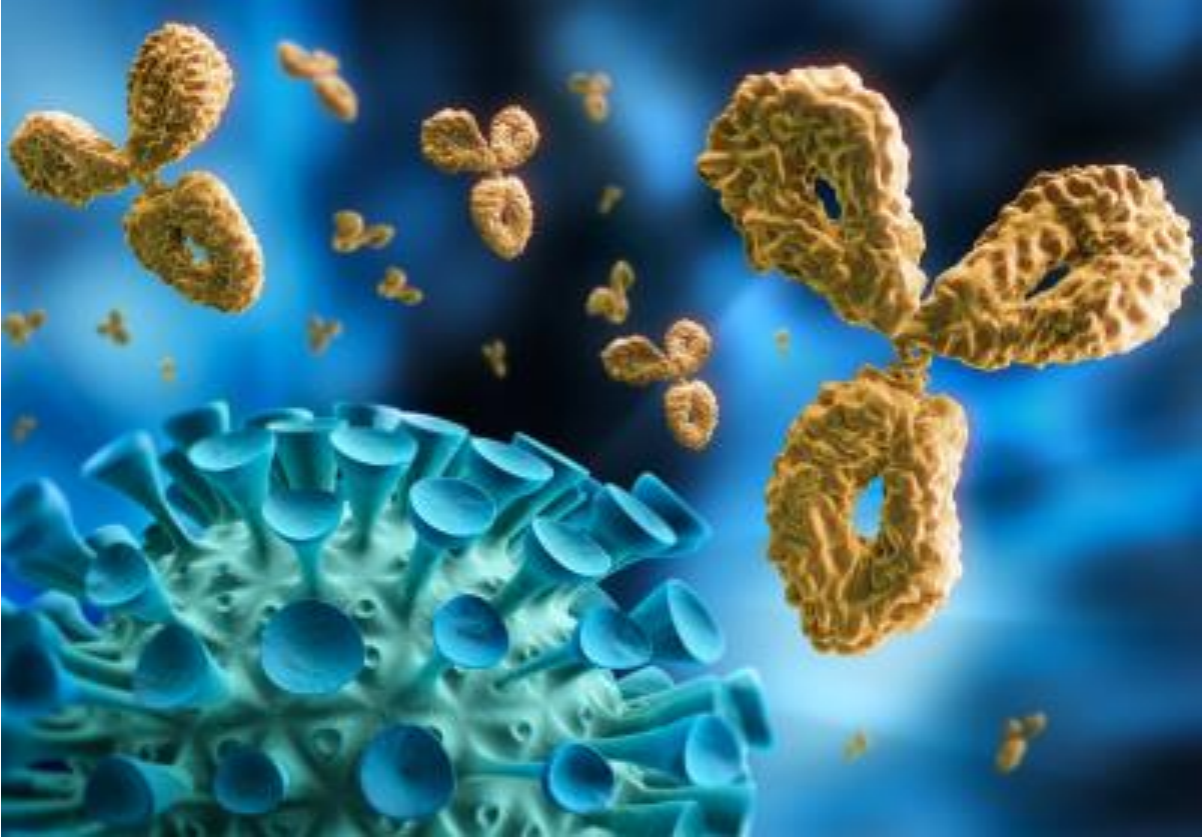


Grip virüsü yılda 3-5 milyon insanı etkilemekte ve 300,000-600,000 insanın ölmesine neden olmaktadır. Ölümlere ilave olarak grip salgınlarının, sağlık maliyetleri ve işgücü kaybı nedeniyle ekonomi üzerinde de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Mevcut aşların aksine; doğal yoldan influenza A virüs türüne maruz kalmak, insanı ikincil heterolog bulaş türlerine karşı daha iyi korumaktadır. Bu heterolog koruma T-hücreler sayesinde gerçekleşmektedir. T-hücreler grip virüsünün mutasyona en az tabi olan dâhili ve daha korunmuş kısımlarını tanımaktadır. Kaynak: Angela Pizzolla ve Linda M. Wakim, "Memory T-Cell Dynamics in the Lung during Influenza Virus Infection", 15 Ocak 2019, The Journal of Immunology.

Georgia State Üniversitesinden biyolog Bao Zhong Wang, uzun süreli koruma sağlayan universal bir SARS-CoV-2 aşısı imal edebilmek için virüs diken proteinin ötesinde çözümler üzerinde düşünülmesi gerektiğini ileri sürmektedir. Wang; diken proteininde korunan alanlara yönelik geniş ve etkisiz hale getirme özellikli antikorların önemli olduğunu, ancak çözümün tamamı olmadığını ifade etmektedir. Wang'a göre; geçmiş solunum yolu viral patojen belleğini kataloglarından, akciğerlerdeki T-hücre tepkileri de çok önemlidir. Wang, bu tepkilerin, ağırlıklı olarak, virüs dikeninden ziyade, örneğin nükleoproteinler ve çoğalmalarına yardımcı olan enzimler gibi, virüsün içinde bulunan proteinler tarafından başlatıldığını açıklamaktadır. Wang'ın yaklaşımı bir nanopartikülü farklı diken proteinlerinin kısımları ile yüklemektir.



Dr. Anthony Fauci aşıyla ilgili bu fikirlerin çoğunun gerçekleşebileceğine ve evrensel bir SARS-CoV-2 aşısının salgın sona ermeden önce dahi ortaya çıkabileceğine inanmaktadır. Dr. Fauci, olası bütün grip virüslerine karşı koruma sağlama, benzer hedefiyle, grip virüsünün korunmuş bir bölgesini hedef alan bir aşının geliştirilmesi üzerinde yıllarca çalışmıştır.



*ADE (Antibody-Dependent Enhancement: Antikor Bağımlı Gelişme): İlk enfeksiyon sonrası oluşan antikorların, bazı çok özel durumlarda sonraki enfeksiyonlarda vücudu koruma yerine hastalığın gelişmesine yardımcı olmasıdır. İnsanların bazı patojenlerle sürekli olarak yeniden enfekte olduğu ve ilk enfeksiyonu taklit etme mantığı ile virüs parçacıkları enjekte eden aşularla aşılandığı durumlarda ADE bir endişe kaynağıdır. SARS-CoV-2 virüsü için antikor bağımlı gelişmenin enfeksiyon seyri ve aşı geliştirme çalışmalarında bir rol oynayıp oynamadığı belirsizdir, fakat günümüze kadar bu yönde bir kanıt bulunmamaktadır. Kaynak: Katarina Zimmer, "COVID-19 Vaccine Researchers Mindful of Immune Enhancement", 26 Mayıs 2020, The Scientist.*

Bu proje henüz başarılı olamamıştır. Mevsimsel grip aşuları dahi özellikle güvenilir değildir ve ortalama etkinlikleri %50 oranındadır. Dr. Fauci'ye göre; genomu grip genomuna nazaran daha küçük ve mutasyona daha az eğilimli olan SARS-CoV-2 virüsünü alt etmek için önümüzde çok daha az engel bulunmaktadır. Martinez de Dr.

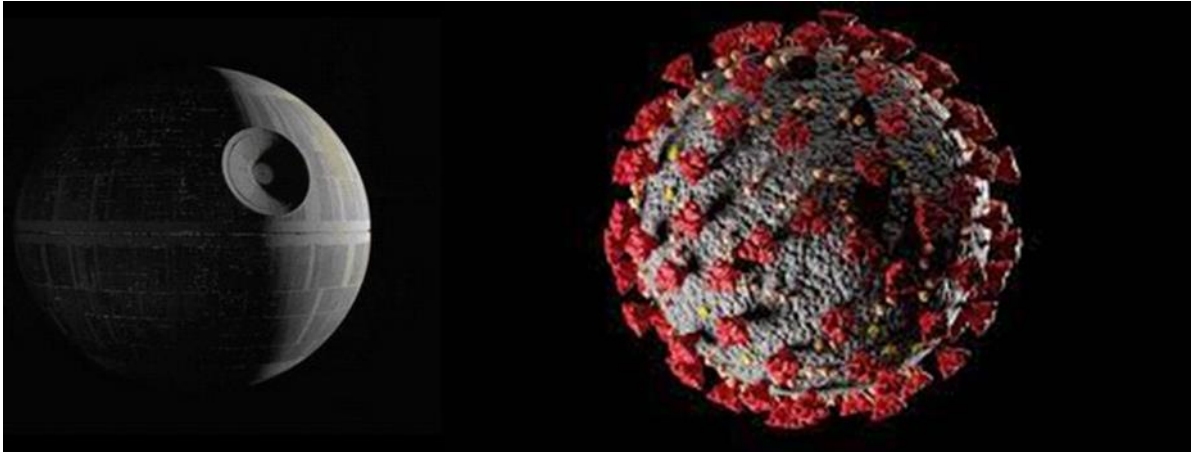
Fauci ile aynı düşüncededir. Martinez, salgın ne kadar kötü olursa olsun, genetik anlamda çok daha şanslı olduğumuzu düşünmektedir.

Dr. Fauci, bu makalenin yazarı Sayın Hablin'e; şanslıysak dünya onu baskı altına almadan virüsün birkaç yıl daha ortalıkta dolaşacağını ve mevcut virüs için evrensel bir aşı bulunup bulunmayacağından emin olmadığını, fakat bir sonraki virüs için kesinlikle universal bir aşıya ihtiyaç olduğunu ifade etmiştir.

Bu salgını sona erdirmek için universal bir SARS-CoV-2 aşısı gerekli olabilir. Mevcut SARS-CoV-2 aşı jenerasyonlarının oldukça işe yaramaları da mümkündür ve ara sıra bazı basit pekiştirme dozlarına ihtiyacımız olacaktır. Fakat bu SARS-CoV-2 virüsü bastırıldığında dahi, kendimizi pusuda bekleyen diğer koronavirüslere karşı korumak için yine de bir yol bulmak zorundayız.

Binlerce akraba patojenin çeşitli insan dışı canlılar arasında dolaştığı ve bazılarının her an insanlara bulaşabileceği tahmin edilmektedir. Sadece son 18 yılda; SARS, MERS ve COVID-19 virüsleri yıkıcı insan hastalıklarına neden olmuştur. Martinez, diğer bir koronavirüs salgınının ne zaman patlak vereceği sorusunun sorulması gerektiğinin altını çizmektedir.

Bjorkman da Martinez ile aynı düşüncededir ve bu salgının sonuncusu olmadığını dile getirmektedir. Martinez gelecekte SARS-CoV-3 ve SARS-CoV-4 hastalıklarıyla da karşılaşacağımızı, herkesin son salgın öncesinde bunları ifade ettiğini söylemektedir. Martinez'e göre dünyanın çoğunluğu bu uyarıları göz ardı etmiştir ve yine aynı şeyi yapmak kafalarımızı kuma gömmek olacaktır.

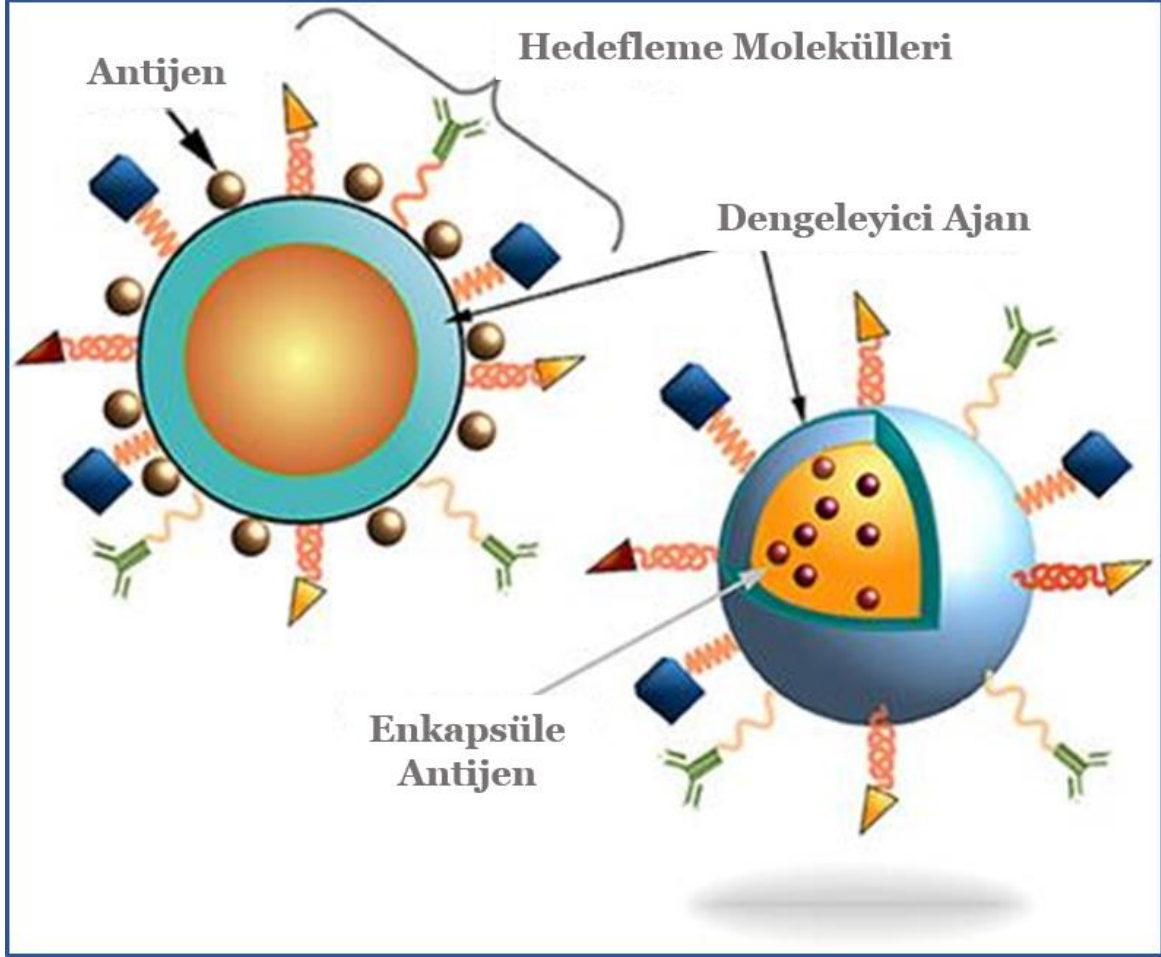


*Solda, Yıldız Savaşları dizisinden Ölüm Yıldızı istasyonunun en zayıf noktası, sağda ise bütün dünyayı etkisi altına alan salgına neden olan SARS-CoV-2 virüsü. Acaba virüsün Ölüm Yıldızı gibi bir zayıf noktası var mıdır?*

İnsanları aynı anda birçok koronavirüsten koruyabilen bir aşı üretmek için teknoloji zaten mevcuttur. Tek tek ele almaktan ziyade bütün koronavirüs türlerine karşı bir



aşılama çok daha zor ve karmaşık olsa da varsayımsal olarak mümkündür. Bununla birlikte en kapsamlı aşının da bütün koronavirüslerde olan ve bunun yanı sıra güvenilir bir şekilde bağışıklık sistemimizi tetikleyen diken proteinin tek ve korunmuş bir bölgesinin keşfedilmesine bağlı olması da pek olası görünmemektedir. Bu keşif; Ölüm Yıldızı havaya uçuracak tek yeri bulmak kadar kolay bir çözüm olurdu. Fakat karşımıza birçok koronavirüste bulunan ve sıkı korunan bir dizi bölge bulmamız çok daha olasıdır.



*Nano taşıyıcıların şematik gösterimi: Antijenler, nanopartiküllerin yüzeyine konjüge edilebilir veya partiküllerin çekirdeğine dâhil edilebilir. Nanopartikül yüzeyinin, antikorlar ve antijen bağlayan fragmanlar gibi hedefleme molekülleriyle bezenmesi doğuştan var olan veya uyarlanabilir bağışıklık tepkilerini başlatmak için partiküllerin antijen sunan hücrelere verilmesini daha da artırabilir. Kaynak: Rashmirekha Pati, Maxim Shevtsov ve Avinash Sonawane, Nanoparticle Vaccines Against Infectious Diseases, 04 Ekim, 2018, Frontiers in Immunology.*

Bjorkman'a göre bir aşıya çoklu hedeflerin yüklenmesi zor değildir. Laboratuvarında çalışan doktora yapmış uzmanlar süratle diken proteinin uç kısmında proteinleri yaratabilir ve onları nanopartiküllere bağlayabilecek durumdadırlar. Bjorkman büyük bir alçakgönüllülükle bunun oldukça kolay bir iş olduğunu da ifade etmektedir.

Bjorkman'a göre asıl zorluk hangi hedeflerin dâhil edileceğini bilmek ve oluşturulan proteinlerin vücudun bağışıklık sistemini etkin bir şekilde harekete geçireceğinden emin olmaktır.

İnsan Aşıları Projesi Başkanı Biyokimyager Wayne Koff, asıl meselenin koronavirüs evrenini daha iyi anlamak olduğunu ifade etmektedir. Koff'a göre; viral genomu, insanlara yaygın ve yıkıcı bir şekilde yayılma olasılığı en yüksek hale getiren değişiklikleri öğrenmek teorik olarak mümkündür ve böylece vücudumuz hangi tehlikeli yeni koronavirüslerin ortaya çıkabileceğini az da olsa kısmen tanımayı geliştirebilecektir. Bizi gerçekten endişelendirenler daha henüz bilmediğimiz koronavirüslerdir.

Koff, koronavirüs aile ağacı giderek daha ayrıntılı olarak anlaşıldıkça, hangi ortak özellikler veya mutasyonların böyle bir aşının geliştirilmesi için gerekli olduğunun ortaya çıkarılabileceğine inanmaktadır. Koff'a göre hayvan ekolojistlerinin sahadan yeterli veri toplaması durumunda, koronavirüslerden diğer türlere sıçrama olasılığı en fazla olanları ve ayrıca insanları öldürenleri tespit etmek için bir algoritma oluşturmak mümkündür. Vizyonuna göre, süper hesaplama ve makine öğrenmesi ile modelleme alanındaki gelişmeler öngörü ve belirleme sürecini hızlandıracaktır.

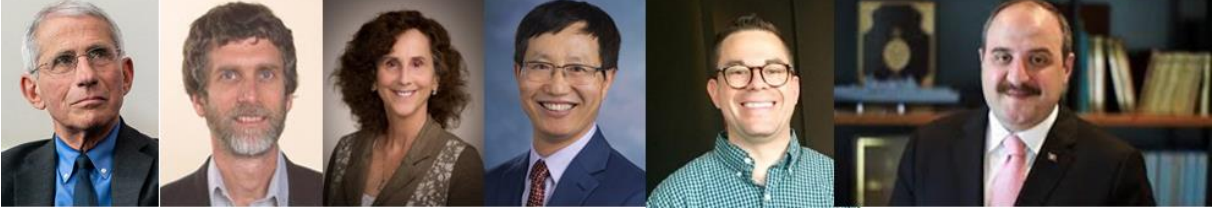


### **İnsan Aşıları Projesi – Bağışıklık Sisteminin Kodlarının Çözülmesi**

Gerçek bir universal koronavirüs aşısı oluşturma projesi, birkaç isim vermek gerekirse, hücresel ve sistem biyolojisi, immünoloji, genetik, yapay zekâ ve yapısal modelleme gibi çeşitli disiplinleri kapsayacaktır. Koff, bu nedenle universal aşıyı başarmak için oluşturulacak gereken koalisyonun oldukça kapsamlı olması gerektiğini dile getirmektedir. Viral genomları izlemeye yönelik olarak Birleşik Devletler tarafından yapılan yatırım, birçok diğer virüsü izlemek için gerekli olan altyapının küçük bir kısmını oluşturabilir.

Sürekli olarak değişen viral haritaları güncel olarak takip edebilmek maksadıyla dünya genelinde benzer çabalara ihtiyaç duyulacaktır. İnsan Aşıları Projesi Başkanı Koff, sistemin işleyebilmesi için G7 ülkelerinin yönetimlerinin; özel sektör, Dünya Sağlık Örgütü (WHO – World Health Organisation) ve Bill & Melinda Gates Vakfı gibi kâr amacı gütmeyen kuruluşlar ile bir araya gelmesi gerektiğine düşünmektedir.

Koff, projenin milyarlarca dolara mal olabileceğini, ama sadece SARS-CoV-2 salgınının tek başına trilyonlarca dolara mal olduğunun altını çizmekte ve SARS, MERS, HIV ve domuz gribi salgınlarının ardından öğrenmediklerimizi, belki bu sefer öğrenebileceğimizin altını çizmektedir.



*Soldan sağa: Anthony Fauci, Wayne Koff, Pamela Bjorkman, Bao-Zhong Wang ve YERLİ ve MİLLİ aşırı olan Türkiye Cumhuriyeti Sanayi ve Teknoloji Bakanı Mustafa Varank. Hepsine insanlığı kurtarma adına yürüttükleri çeşitli aşırı geliştirme çalışmalarında başarılar.*

**Çevirenin Notları:** Sayın James Hablin tarafından kaleme alınan ve 26 Nisan 2021 tarihinde THE ATLANTIC haber sitesinde paylaşılan yazı aslına sadık kalınarak çevrilmiştir. Bu aydınlatıcı yazının, SARS-CoV-2 salgınıyla mücadele kapsamında aşırı olup olmama veya hangi tür aşırı tercih edecekleri konusunda kararsız olan sayın okuyuculara yardımcı olmasını diliyorum.

*Hepsinden önemlisi de YERLİ ve MİLLİ aşırı geliştirme çalışmalarını yürüten yetkililere yol göstermesi ve ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan orijinal virüs için boş yere aşırı geliştirmeyle falan uğraşmamaları ümidiyle...*

*Yazının orijinal metnine aşağıdaki link üzerinden erişebilirsiniz.*

<https://www.defenseone.com/ideas/2021/04/one-vaccine-rule-them-all/173622/>